+

"اللهم يسر الرب النبت رضا ولا تعب
النبا تيه "

Lec 5
محاضرة عملي

Clinical Pharmacy... ١٧٥

Infertility

طيب في الأول كده تعالوا نشوف الأهداف اللي عايزين نطلع بها من المحاضرة دي

Objectives:

- Define Primary and secondary infertility.
- Describe the causes of infertility.
- Diagnosis and management of infertility.
- Role of Pharmacist.

قبل ما نتكلم ونغرق بعض ايه infertility لازم الأول نعرف ايه هي المتطلبات اللازمة علشان يحصل Conception (يعني علشان يحصل حمل)

* Requirments for Conception: (شروط)

- Production of healthy egg and sperm.
- Unblocked tubes that allow sperm to reach the egg.
- The sperms ablity to penetrate & fertilize the egg.
- Implantation of the embryo in the uterus.
- Finally a healthy pregnancy.

~~تعالوا دلوقتي نشوف يعني ايه infertility وامتى نقول انه في حالة infertility~~

Infertility:

* It's the inability to Conceive following unprotected sexual intercourse

يعني sexual intercourse عادي من غير ما يكون فيه اي وسيلة Contraception متخدمة.

طيب هل اي Couple عملوا sexual intercourse ومحصلش Conception نقول عليهم كلهم انهم عندهم infertility ؟
لا طبعاً لازم الاول نستنى ونفضلوا جايلهم فترة من الزمن قبل ما نبتدي نقول انه فيه مشكلة. طيب الفترة الزمنية دي بتتحدد ازاي على حسب سن الـ Couples.

∴ Infertility is the inability to conceive following unprotected sexual intercourse for a period of:

1 year if age < 35
or 6 months if age > 35

وطبعاً الفترة بتقل كل ما السن يكبر لان الـ probability انه يكون فيه infertility بتزيد.

* Infertility affects 15% of reproductive Couples.
* Men & women are equally affected.
* 1/3 of Couples over 35 have fertility problems (why??)
due to. ovulation problems
. Health of egg declines.

* With the proper TT, 85% of infertile couples can expect to have a child.

* Reproductive age for women: Between 15-44 years.

20% of women have their 1st child after age 30

Infertility

Primary

a couple that has never conceived is said to have 1° infertility

Secondary

It's the infertility that occurs after previous pregnancies regardless of outcome

يعني بغض النظر الحمل ده انتج طفل مثلاً او لا مكملش اشهر

* **Psychosocial** issues that can be causes of infertility:

- Expectations (يعني عاطول مستنيه يجيبوا طفل .. ده بيعمل توتر)
- Stress on relationships.
- Stress on finances منطقياً عشان بسبب الحالة المادية
- Alternatives (adoption or childless)
لازم يفكروا يتبنوا (اسهل) او ميجيبوش عيال خالص
- Counseling, support groups مش عارفة دي معلوماتنا ليه سيبتهالكم العنوان ده من ام اول اشهر

Etiologies

بين اسباب او مصادر الـ infertility.

Male factor	40%
Tubal factor	40%
Ovulation problems	10%
Unexplained	10%

الـ male factor بقا بس لازم نكون عارفين انه معظم حالات العقم بيكون السبب يا اما male factor يعني الـ problem عند الرجل او مشكلة في الـ tubes. وهنتكلم عن كل واحدة من الاربعة دول بالتفصيل.

1- Male Factor (Male infertility):

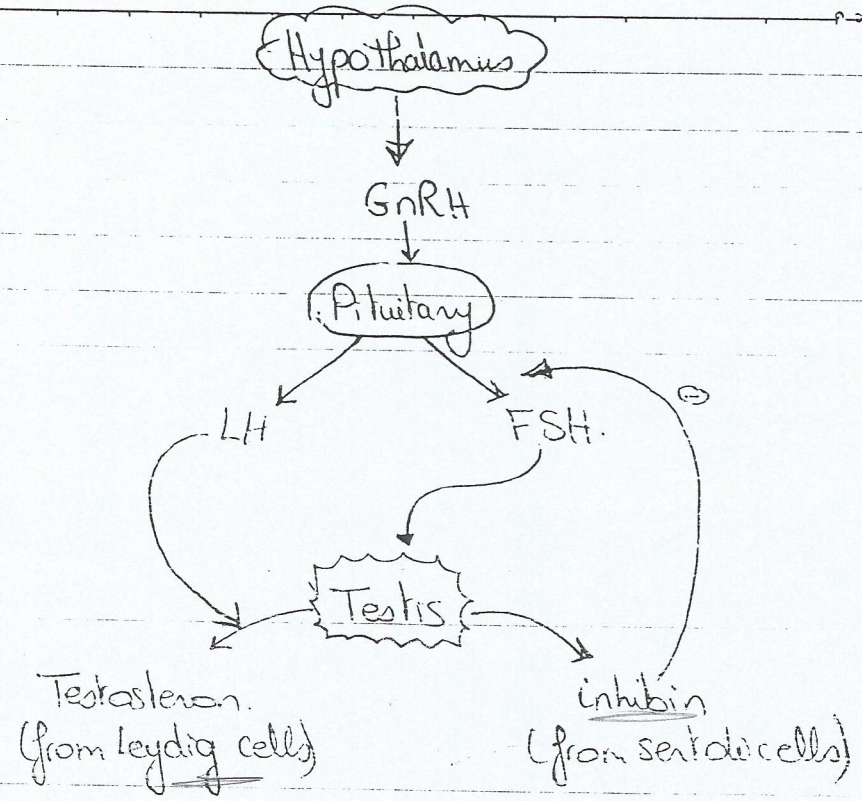
في الاول الدكتور آكلم بسرعة عن الهرمونات الموجودة في الـ male وبعدين هتعرف بعض تفاصيل ... ازاي

Hypothalamus produce: GnRH (Gonadotropin releasing hormone)
↳ regulates LH & FSH secretion from pituitary.

Pituitary: - LH (leuteinizing hormone) → regulates testosteron secretion.
- FSH (Follicle stimulating hormone) → regulates the function of seminiferous tubules where spermatogenesis take place.

Testis: → Leydig cells: produce testosterone.
↳ sertoli cells: produce inhibin: feeds back on the pituitary to regulate FSH secretion.

leuteinizing



خلاص كدة مهنا ... جميل ! ندخل على الموضوع . احنا كل ده بنتكلم عن الـ male infertility . تعالوا نشوف ايه بقى اسبابها .

Etiology of male infertility

Varicocele

Multifactorial	Prevelance:	
- Varicocele	35%	طبعاً بقت دول most common هم الـ موضوعنا بتكلم عنهم .
- Idiopathic	25%	
- Infection in genitourinary tract.	10%	
- Genetic	10%	
- endocrine	1-5%	الارقام من هنا بس اعرف انى Factors الى
- Immunologic	1-5%	
- Obstruction	1-5%	
Developmental	1-5%	
- Lifestyle : smoking, diet, heat	... %	

* Varicocele: (ورم دوالي)

the most common identifiable cause for male infertility is Varicocele which is a condition of :

"Dialated (distended) veins of the pampiniform plexis of the spermatic cord"

i.e: dialated testicular veins.

Dilated Testicular veins

Varicose veins ال Varicocele كده مش اسمها بتفكرنا بال
الي في الدوالي . في مثلاً دوالي بس جملت في ال testis
من مجموعة مش ال veins اسمها pampiniform plexis

والصور بتوضح انه فيه مجموعة من ال veins ملفوفة حوالين بعض
وماشية في cord كده واتصلة ال testis

طب ايه اللي عمله يعمل ال Varicocele ده ؟

Mechanism of injury : - Increased heat
- Venous stasis

كدة خلصنا ال Varicolele . ماخذ واحد تاني من ال etiology ..

* Genetic cause :

About 70% of men with Congenital bilateral absence of the vas deferens are Carriers of cystic fibrosis mutations and are of course infertile.

Vas deferens هي ماسورة طويلة الجزء اللي فيه الصور بتاعة ال
penis لل testis من ال sperms ودي القناة اللي بتوصل ال
عادي تخرج في ال ejaculation وكده طبعاً تقفل ال sperms هتتعمل

حيوة الـ testis , تموت هناك ويبقى الـ male infertile ..

دي اول معلومة نعرفها من الحالة اللي فاتت ،

تاني حاجة ازم وجودها لـ ٧٠٪ من الناس دي (اللي معندهمش Vas def.)

عندهم gene معين عليه Cystic fibrosis mutation .

الـ Cystic fibrosis ده مرض بيجي من اصابة تانية في الـ lung . بيجي

وسببه انه بيحصل gene معين mutation .

في Congenital abnormality دي

مهم نقف وجودها انه الـ male اللي عندهم

عندهم الـ mutation دي في الـ gene سواء ظاهر عليهم المرض

او لأ ما فرقش .

طبعاً ما جبش سيرة "الـ ايه علاقة ده بيوفرونا الـ up" . ما علينا .

كده خلصنا الـ etiology of male infertility . تعالوا نشوف هنعمل

evaluation للـ infertility ازاي .

Male infertility evaluation:

- History (Questionnaire)
- Physical examination : for Varicocele & testicular size.
- standard semen analysis. (هنتكلم عنه دي بس)
- Hormonal evaluation : Testosterone , FSH , LH
- Genetic counseling & evaluation.
- Imaging studies.

Semen analysis: according to WHO guiddines:

Parameters	Normal range
Volume	1.5-5ml
Sperm Conc.	>20 million/ml
Sperm motility	> 50 %.
Sperm morphology	>30% normal
Leukocyte density	<1 million/ml

. Need at least 2 S/As (parameters are highly variable)

هى الارقام مش حفظ بس عايزين من الـ form دى نعرف ايه هى الحاجات اللى بنعملها analysis فى الـ Semen.
لازم نعرف كام مصطلح كده بيعبر عن عدد الـ sperms.

Oligospermia : low sperm count

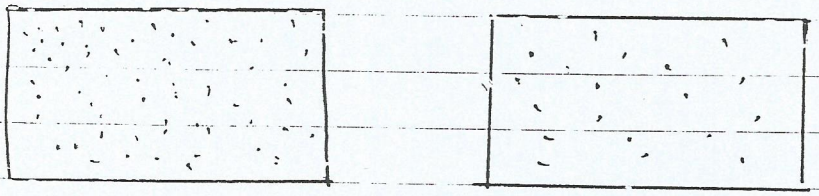
Aspermia : no sperms

Azospermia : low count + low motility.

اهم كلمة نعرف ايه معناها لغتيا كام واحدة من الـ sperms بتكلم sperm morphology is abnormal يعنى نقول على طول ايه الـ abnormal male ويكون الـ abnormal ده عادى. يعنى بالتالى الشخص ده طول ما هو اقل من ٣٠٪ يعتبر لسه فى الطبيعى.
وهنزاكر باقى الـ items

آخر حاجة دى معناها اننا بنحاسب الـ Semen analysis قبل ما نحكم ان الـ male ده variable فى الـ parameters عشان ممكن يكون عكس بالضبط يكون المرة اللى اخدنا فيها العينة فى مشكلة مؤقتة.

في صورة موجودة في المحاضرة بتوريني الفرق بين ال sperm high & low density
هي الصورة بكل بساطة كالتالي



دول اللي بالمايكروسكوب وبالنقطة هي ال sperms طبعاً واضح مين ال density العالية ومين الواطية.

كده خلصنا اول حاجة etiology خالص من ال infertility . (look P4)

1. Tubal Factor:

هنا هنتكلم عن ال Fallopian tubes او بشكل أعم نقول عن ال female system.

* Sperm transport, fertilization & implantation: سنتكلم

- The ♀ genital tract:
  - Facilitates sperm transport.
  - Cervical mucus traps the coagulated ejaculate.
  - The fallopian tube picks up the egg.

- Fertilization must occur in the proximal portion of the tube

The Fertilized oocyte cleaves & forms a zygote, enters the endometrial cavity at 3 to 5 days., implants into the endometrium for growth and development.

* Acquired disorders:

salpingiTis

① Acute salpingitis: (inflamation of fallopian tubes)

- this alters the functional integrity of the fallopian tube
- Caused by N. gonorrhoea.

② Intrauterine scarring: Can be caused by Curettage.

انا شخصياً عارفة ال Curettage ده ايه، والدكتور ماقالش لبن انا كنت سمعتها على
البنت لقيت انها كانت بتستخدم كطريقة لرجاء من حمل الا مرغوب فيه.
وبالتوقيت ده طريقة بنستخدم فيها حاجة عاملة زي العلقة، بنكحت
بيها جزء من ال intrauterine wall عشان نطلعها sample.
وده طبعاً ممكن يجرح ال wall ويعمل scar.

③ Trauma.

Cartage (Curettage)

④ Endometriosis, scarring from surgery, tumors of uterus and ovary

Fibroids: fibrous tissue formation on uterine wall

Endometrioma: Cancer of endometrium (membrane covering intrauterine wall)

⑤ Congenital anatomic abnormalities.

يعني ال reproductive system في بيوم خلقة كمان حدوث اي

endometriosis تعالوا دلوقتي نقول كمشيه من ال

* Endometriosis:

- Characterized by the presence of endometrium-like tissue in ectopic sites outside the uterus, primarily on pelvic peritoneum & ovaries. as well as sacral ligaments
- Affects nearly 1 in 7 women of reproductive age.
- Third most common gynecologic disorder that requires hospitilizat. and a leading cause of hysterectomy. (uterus removal)

العارة بيطلع له endometrial tissue شبه الـ tissue بتكون في pelvic peritoneum او ovaries في مكان الـ uterus اما له خارج الـ pelvic bone زي الـ sacrum او الـ ligaments اللي بتمسك عظمة الـ reproduction وده طبعاً كمان مسبب عقم وتأثير على الـ

hysterectomy

: "الله يكرمك" Congenital abnormalities من أسباب العقم
Unilateral block of Fallopian tube.

طيب ده منزفه ازاي؟
جاده اسمها :
salpingitis

Hysterosalpingogram:

It's an Xray that evaluates the internal female genital tract. architecture and integrity of the system.

It's performed between the 7th & 11th day of the cycle.

It has diagnostic accuracy of 70%

Hysterosalpingogram

(look Pa) infertility الـ etiology بتاعت الـ

3] Ovulation problem:

* Normal Ovulation physiology:

- The LH surge (rise) occurs 34-36 hrs prior to follicle rupture.
- Progesterone is increasingly produced after the LH surge
- Secretory changes to the endometrium occur secondary to the increased progesterone level.

* Evaluation of Ovulation:

عشان نعمل تقييم لازم نقيم الـ menstruation
وبرضه نقيم الـ ovulation

* Menstruation:

menstruation

- Ovulation occurs 13-14 times per year
- Menstrual cycles on average are every 28 days with ovulation around day 14.

- luteal phase: dominated by the secretion of progesteron released by the corpus luteum.

- Progesterone Causes: . thickening of the endocervical mucous
  . increases the basal body temperature

involution (shrinking) of the corpus luteum Causes a fall in progesteron and the onset of menses

دول عشان نفهم الجزء ده من غير ما ندخل في التفاصيل عشان مش عليها اوي

الي بيحصل ان بعد ما الـ follicle بتطلع من الـ ovary بتتحول كاجه اسمها Corpus luteum وده بتفرز progesterone بنسب

عالية، الـ progesterone ده بيخلي الـ wall بتاع الـ uterus يتخمر ويبقى
استعداداً لـ ovum implantation في حالة لو حصل fertilization طبعاً.
لو محصلش الـ implantation ده، اول ما الـ corpus luteum تضمر وتموت
نسبة الـ progesterone ساعتها هتقل اوي & والـ wall هيقع ودي
هي الـ menstruation.

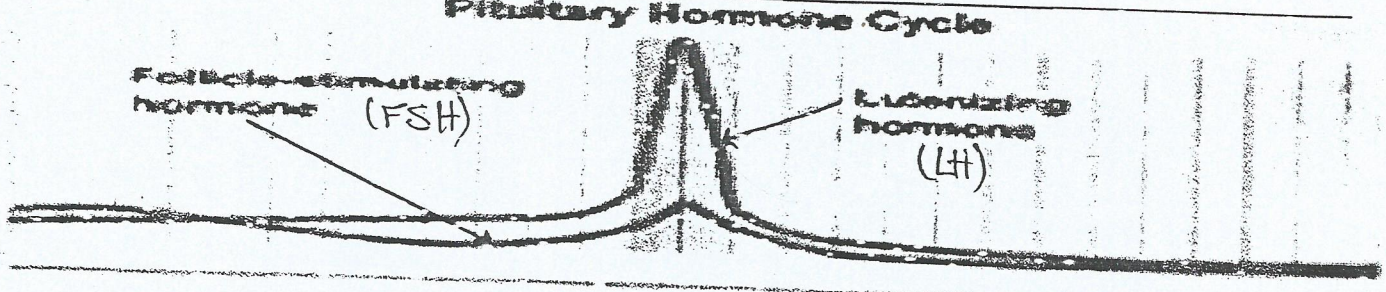
luteal phase اسمها menses المرحلة دي كلها قبل الـ

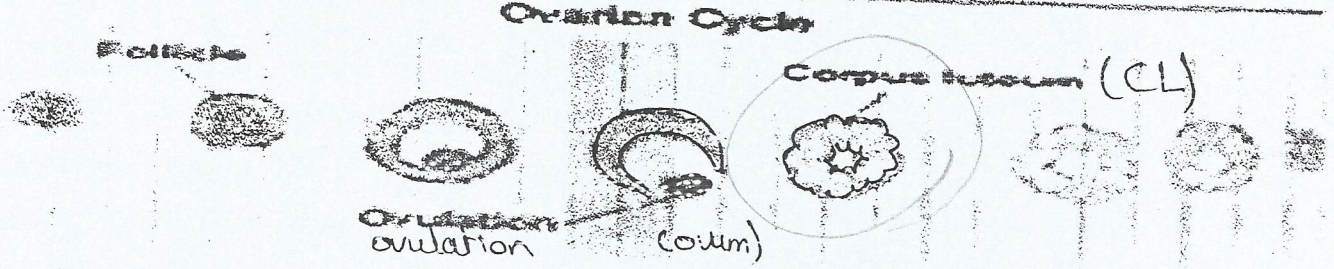
follicular phase اسمها menstruation من اول يوم في الـ menses لحد اليوم الـ ١٣ دي
وفيها بيحصل حاجتين:

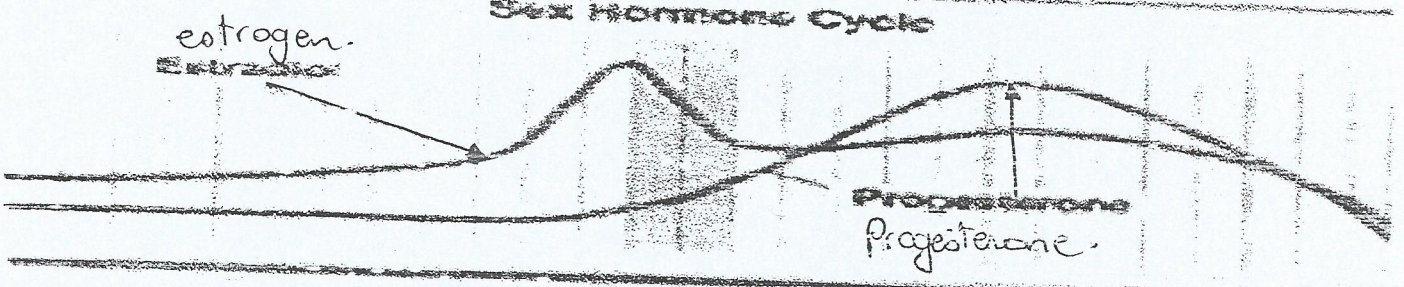
① في الـ ovaries بتتكون follicle جديدة عشان تطلع ovum
② في الـ uterus بيحصل menstruation لمدة ٧ ايام
والباقي بيحصل thickening لـ endometrium.

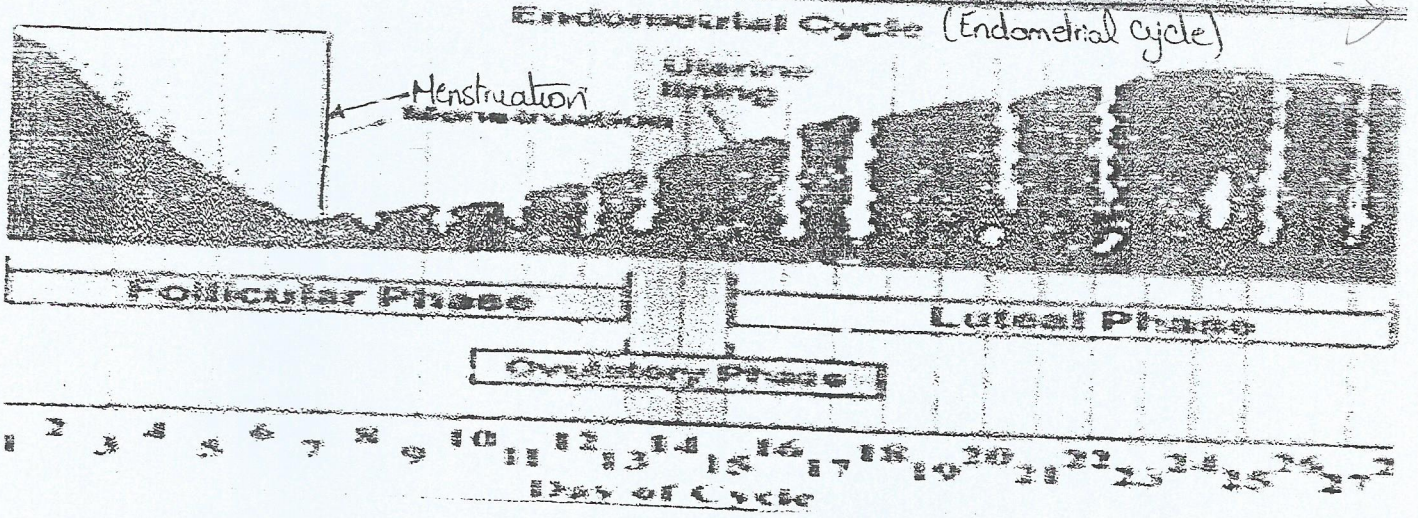
الـ ovulation بيحصل في اليوم الـ ١٤ تحت تأثير الـ fertilizing hormone
اللي بيطلع من الـ pituitary، وتطلع الـ ovum من الـ ovary وتروح
لـ fallopian tube استعداداً لـ fertilization لو هيحصل يعني.

- الدكتور كان بيشرح الكلام ده على وسمة كده في الـ slides انا
هرسمها برده احتياطي وعشان اسهل الكلام ده امتنا
عارفينه. انا مقتنعش الدكتور هيسأل فيه بس برده احتياطي.


Pituitary Hormone Cycle
Follicle-stimulating hormone (FSH)
Luteinizing hormone (LH)


Ovarian Cycle
Follicle
Corpus luteum (CL)
Ovulation
ovulation
(ovum)


Sex Hormone Cycle
estrogen.
Estradiol
Progesterone
Progesterone.


Endometrial Cycle (Endometrial cycle)
Menstruation
Uterine lining
Follicular Phase
Luteal Phase
Ovulation Phase
Days of Cycle

* Ovulation:

+ A history of regular menstruation suggests regular ovulation

+ the majority of ovulatory women experience:

- Fullness of breasts
- Decreased vaginal secretions
- Abdominal bloating شعور بالانتفاخ
- Mild peripheral edema
- Slight weight gain.
- Depression.

+ Absence of PMS symptoms may suggest anovulation.

(Premenstrual symptoms)

ده بتحقق لو اعراض قبل الـ period على طول. فيها تغير في المزاج وعدم الثبات خفيف مع التغيرات اللي ذكرناها فوق

* Diagnostic studies to confirm ovulation:

① Basal body temperature: - inexpensive test
& - accurate

بيك بعد ما تبدأ الـ ovulation بترتفع شوية وبتفضل كده لحد ما تبدأ الـ period تاني

② Endometrial biopsy: - Expensive
- static information (مش بيقولك حاجة)

③ Serum progesterone: rises after ovulation
- can be measured

④ Urinary ovulation detection kits.
- Measures charging in urinary LH
- Predicts ovulation but doesn't confirm it.

كرة الكلام عن anovulation وود تعالوا نتكلم عن الـ ovulation تعالوا نشوف ازاي نعمل evaluation لما يبقى no ovulation

* Anovulation:

Symptoms (أعراض)

* Irregular menstrual cycles
* Amenorrhea (absence of menstruation)
* Hirsutism
* Acne
* Galactorrhea
* Increased vaginal secretions.

Evaluation

- Follicle stimulating hormone FSH
- Leutenizing hormone LH
- thyroid stimulating hormone TSH
- Prolactin.
- Androstenedion
- Total testosterone
- DHEAS (dehydroepiandrosterone sulfate)

n.b: when DHEAS ↑ in serum indicate polycystic ovarian syndrome which causes anovulation
(هنشرحه بالتفصيل في محاضرة لوحده)

الله المعطي هتبقى اسم لمؤنث الـ females الى بنسمع الـ syndrome
function

Salivary estrogen test في صورة ف الـ Slides بيقيس
TCI ovulatory tester اسمه
92% accuracy.

دلوقتي هشتغل مع بعض... آه الاول بس عايزه اقولكم الـ 4 اللي في الـ slide, عدا الـ Unexplained infertility (Look PG) etiology الدكتور هو اللي هيشرحها وما شرحتش فيها حاجة.

هندخل على حاجة جديدة (مهمة)

Drug induced infertility.

Drugs		Mechanisms.
Class	members	
Antineoplastic (اتعطوا مثل واحد)	Cyclophosphamide	AZospermia, disrupt menstrual cycles, Amenorrhea
	Chlorambucil	AZospermia
	Busulphan	Amenorrhea
	Methotrexate ✓	Rare oligospermia
Steroids (اتعطوا مثل واحد)	Prednisone (*)	Decline in sperm count.
	Diethylstilbesterol (*)	Anatomical abnormalities of the cervix & vagina when the person is exposed to the drug & reports of genital anomalies that may or may not result in infertility
	Medroxyprogesterone acetate	Unpredicted ovulation.
	Estrogen	affect sperm count & motility.
Antibiotics	Sulphasalazine (*)	Depress spermatogenesis.
H2 Antagonists (مثل بعض)	Cimetidine (*)	antiandrogenic effects
	Spironolactone (*)	↑ serum testosterone
	Colchicine	AZospermia
	Thyroid supplements	↑ metabolism of estrogen.

الادوية اللي جنبها (*) دي اللي الدكتور هايكتبها. الامثلة اللي هنختارها لازم نحفظ اسم mechanism بتاعها.

كده فاضل موضوعين محسوبة المحاضرة العلاج ودور التهيئ طبعاً.

* هوا الـ III فيها حاجات كتير اوي بس الدكتور اتكلم عن كام حاجة كده مرة اوي وشرح فيها كتير

① ART (assisted reproductive technologies)
- in vitro fertilization (IVF)
- intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

② Clomifen citrate (Clomid®) هيجي اوي وهايجي في الامتحان اسمعوني يا رب

③

تعالوا نقول بقى كل ده ...

Treatment of infertile couple.

* Assisted Reproductive technologies: (ART)

These technologies help provide infertile couples with tools to by pass the normal mechanisms of gamete transportation (i.e: bypass normal sexual intercourse)

طيب تعالوا نشوف ايه هي الـ technologies دي و نتكلم عن كام واحدة كده:

ART

① Artificial insemination with husband's sperm (AIH)

② Therapeutic donor insemination (TDI)

③ In vitro fertilization (IVF)

④ Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

⑤ Testicular sperm aspiration.

⑥ Pre-therapy Cryopreservative (ex: chemotherapy)

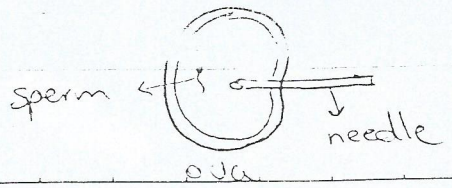
اهم ٣ هم الى كطوط جينهم نحوم دول .

① AIH: مثل بنا بساطة انهم بيدخلوا الـ sperms جوه الـ sexual intercourse ما بتاع الـ female reproductive tract (uterus) يعني كانهم بيعملوا injection جوه الـ uterus.
وده طبعاً مفيد في حالة الراجل عنده sperms بس مثلاً عنده مشكلة وما بيقدرش يعمل normal sexual intercourse

② IVF:
(able to penetrate ova alone)
normal sperm + normal ova → in suitable conditions in vitro
suitable for fertilization → fertilization takes place.
الفكرة هنا اننا بنجيب الـ

③ ICSI: intra cytoplasmic inject

here the sperm is unable to penetrate the ova alone so we inject it inside the cytoplasm of ova by a needle.



④ Testicular sperm aspiration: it's ~~the~~ a method by which we take the sperm out from the epididemes.
. testis الـ sperm الـ من استخراج

n.b: The cost of IVF & ICSI is > 10,000 $ per attempt.
& the safety is: some reports suggested increased risk of birth defects & genetic abnormalities in children.

- ICSI is used if IVF failed.

---

* Clomiphen Citrate: كلوميد

- It's occasionally used for induction of spermatogenesis with 20% success.
يستخدم في استحداث الحيوانات.

- It's an ovulation inducing agent.

- It's antiestrogen. It's a nonsteroidal selective estrogen receptor modulator (SERM)

- Mechanism:
It binds to and decrease the number of available estrogen receptors.
the hypothalamus senses low estrogen level
∴ ④ pituitary secretion of LH & FSH to stimulate ovulation.

- Given as: 50 mg at begining of cycle for 5 days.
as dose increase ovulation decrease.

50 mg dose - 50 % ovulate
100 mg - 25 % ~
150 mg (max) - lower %

- Precautions: -

It's important to administer Clomiphen citrate only after menstruation has started & to avoid its administration during pregnancy. This drug is in category X & may be teratogenic to fetus.

- Adverse effects: (SE & disadvantages)

① . Vasomotor flushes
. Abdominal discomfort & bloating
. Nausea & vomiting.
. Breast tenderness
. Visual changes.

② Multiple births: because there is an increased chance that more than one egg may be released.

③ Cervical mucosa drying associated with excessive product of LH.

- Contraindications:

. Clomiphen is metabolized through enterohepatic recirculation
∴ It's contraindicated in patients with liver disease or dysfunct
. Patients with estrogen dependant breast cancer

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

ده syndrome بيحصل مع استخدام الـ injectable ovulation stimulants
وهو مرض خطير وممكن يؤدي للوفاة.
اللي بيحصل فيه ان الـ fluids بتنتقل من الأوعية الدموية للـ extracellular compartment فبيحصل vascular depletion.

- OHSS is a potentially life threatening event associated with the use of injectable ovulation stimulants in women.

- Severe cases may occur in up to 10% of cycles.

- this syndrome is likely due to the shift of fluid from the intravascular compartment to the extracellular compartment, resulting in vascular depletion & hemoconcentration.

- Symptoms:
  - Ovarian enlargement
  - Abdominal pain & Distension
  - Thromboembolic events
  - Ascitis
  - Electrolyte imbalances

احفظوا 3 و 4 حاجات و 1 / 2 سنة حتسألوا عن كل النقط

- Management:
  - Electrolyte & fluid therapy.
  - ↑ doses of GnRH antagonist to block the effects of endogenous LH production.
  - Rest & respiratory support (in severe cases)

خلاص آخر عنوان ...

Role of Pharmacist.

التلات كلمات السحرية ... والباقى صديقك.

- Counsel
- Advice

} about drugs, methods, doses, side effects ... etc.

- Referal. (to specialist)

بس كده خلاص خلصت. آسفة على التطويل والتأخير. بس بجد مش ذنبي. أحنا بعد ما كتبنا محاضرات داينوى الناس قالت للدكتور انهم عايزين محاضراته. ما علينا

المحاضرات اللى داخلة الـ midterms هى المحاضرة دى واللى قبلها بتوع دالسامة والمحاضرة الجاية بتاعة دلمياء. الدكتور قال انه هيختار من محاضرتها عنوانين بس هيدخلوا فى الامتحان.

طولنا كتير اوى على شانه زنقه الوقت ...

ربنا معاكم وذاكروا حلو ...

Dr/ KA
Dr/ CH.